



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون، بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و اثرات بالینی کپسول عصاره  
هیدروالکلی استاندارد اندام هوایی آویشن شیرازی ( *Zataria multiflora* Boiss.)  
در درمان آلزایمر خفیف تا متوسط: یک مطالعه تصادفی دو سویه کور  
شاهددار

توسط:

کوثر سرگزی مقدم

اساتید راهنما:

دکتر فریبا شریفی فر

دکتر مهدی انصاری

دکتر هاله تاج‌الدینی

دکتر هدی کمالی

دکتر تانیا دهش



**Kerman University of Medical Sciences  
Faculty of Pharmacy**

**Pharm. D Thesis**

**Title:**

**Formulation and evaluation of physicochemical properties and clinical effects of the standardized hydro-alcoholic extract of *Zataria multiflora* Boiss. in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized double-blind placebo controlled trial**

**By:**

**Kosar Sargazi Moghaddam**

**Supervisors:**

**Dr. Fariba Sharififar**

**Dr. Mahdi Ansari**

**Dr. Haleh Tajeddini**

**Dr. Hoda Kamali**

**Dr. Tania Dahesh**

### اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب کوثر سرگزی مقدم متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هر گونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه در صورتی که به نحو مناسبی ارجاع داده شود بلامانع است.

امضا دانشجو  
تاریخ ۹۹، ۵، ۱۴

PharmD Thesis کرمان داروسازی

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
IV	خلاصه فارسی
۴	Abstract
IV	فهرست مطالب
VIII	فهرست جدول‌ها
X	فهرست شکل‌ها
I	فهرست نمودارها

## فصل اول: مقدمه

Error! Bookmark not defined.	۱-۱- پیشگفتار و هدف
Error! Bookmark not defined.	۱-۲- بیماری آلزایمر
Error! Bookmark not defined.	۱-۲-۱- مقدمه
Error! Bookmark not defined.	۱-۲-۲- پاتوفیزیولوژی
Error! Bookmark not defined.	۱-۲-۳- علائم بالینی
Error! Bookmark not defined.	۱-۲-۴- روش‌های تشخیصی
Error! Bookmark not defined.	۱-۲-۵- درمان
Error! Bookmark not defined.	۱-۳- گیاه‌شناسی
Error! Bookmark not defined.	۱-۳-۱- معرفی گیاه آویشن شیرازی
Error! Bookmark not defined.	۱-۳-۲- مشخصات ظاهری گیاه
Error! Bookmark not defined.	۱-۳-۳- اندام دارویی گیاه

۱-۳-۴- دامنه انتشار..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۵- ترکیبات شیمیایی گیاه..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۶- خواص و کاربردهای گیاه..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۷- کاربردهای گیاه در طب سنتی..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۸- فرآورده‌های دارویی موجود در بازار..... **Error! Bookmark not defined.**

## فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

۲-۱- مواد مورد استفاده..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳- روش کار..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۱- تهیه نمونه گیاهی و عصاره‌گیری..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۲- تعیین مقدار ترکیبات فنولیک و استانداردسازی گیاه..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۳- تهیه فرمولاسیون کپسول‌ها..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳-۴- تهیه کپسول..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴- بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی کپسول‌ها..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱- بررسی وزن کپسول‌های آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۲- بررسی شکل ظاهری کپسول‌های آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۳- بررسی زمان انحلال کپسول آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۴- رسم منحنی کالیبراسیون عصاره آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۵- آزمون پایداری کپسول آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۶- آزمون تعیین مقدار کپسول آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۷- آزمون یکنواختی محتوا کپسول آویشن شیرازی ... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۵- روش اجرای تحقیق..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۶- معیارهای ورود و خروج از مطالعه..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۶-۱- معیارهای ورود..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۶-۲- معیارهای خروج..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۷- پرسشنامه‌ها..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۷-۱- پرسشنامه MMSE..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۷-۲- پرسشنامه CDR..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۸- ملاحظات اخلاقی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۹- حجم نمونه..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۹-۱- روش تجزیه و تحلیل اطلاعات..... **Error! Bookmark not defined.**

### فصل سوم: نتایج

۳-۱- نتایج عصاره‌گیری..... **Error! Bookmark not defined.**

۳-۲- خصوصیات فیزیکوشیمیایی کپسول آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۳-۲-۱- نتایج بررسی ظاهری..... **Error! Bookmark not defined.**

۳-۲-۲- بررسی یکنواختی وزن کپسول آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۳-۲-۳- منحنی استاندارد عصاره آویشن شیرازی در طول موج ماکزیمم جذب **Error!**

**Bookmark not defined.**

۳-۲-۴- نتایج آزمون انحلال کپسول آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۳-۲-۵- نتایج آزمون پایداری کپسول آویشن شیرازی..... **Error! Bookmark not defined.**

۳-۲-۶- نتایج آزمون تعیین مقدار کپسول آویشن شیرازی . Error! Bookmark not defined.

۳-۲-۷- نتایج آزمون تعیین محتوای کپسول آویشن شیرازی. Error! Bookmark not defined.

۳-۳- نتایج آماری کارآزمایی بالینی..... Error! Bookmark not defined.

## فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۴-۱- بحث و نتیجه گیری..... Error! Bookmark not defined.

۴-۲- مزایا و معایب طرح..... Error! Bookmark not defined.

۴-۳- عوارض جانبی گزارش شده..... Error! Bookmark not defined.

۴-۴- پیشنهادها..... Error! Bookmark not defined.

## منابع

منابع..... ۵

## پیوست ها

پیوست الف: پرسشنامه CDR..... Error! Bookmark not defined.

پیوست ب: آزمون مختصر معاینه وضعیت روانی (MMSE)..... Error! Bookmark not defined.

پیوست ج: فرم شماره ۱..... Error! Bookmark not defined.

## فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
جدول ۱-۱	فرآورده‌های دارویی موجود در بازار. <b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
جدول ۱-۲	مشخصات مواد مورد استفاده ..... <b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
جدول ۲-۲	مشخصات دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده <b>ERROR! BOOKMARK NOT</b>
جدول ۳-۲	مواد و مقادیر مورد استفاده در فرمولاسیون کپسول آویشن شیرازی <b>ERROR!</b>
جدول ۱-۳	نتایج عصاره‌گیری آویشن شیرازی <b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
جدول ۲-۳	مشاهدات بررسی ظاهری پوسته کپسول آویشن شیرازی <b>ERROR! BOOKMARK</b>
جدول ۳-۳	نتایج بررسی یکنواختی وزن کپسول آویشن شیرازی <b>ERROR! BOOKMARK</b>
جدول ۴-۳	بررسی میزان انحلال کپسول عصاره آویشن شیرازی <b>ERROR! BOOKMARK</b>
جدول ۵-۳	نتایج آزمون پایداری کپسول آویشن شیرازی <b>ERROR! BOOKMARK NOT</b>
جدول ۶-۳	نتایج آزمون تعیین مقدار کپسول آویشن شیرازی <b>ERROR! BOOKMARK NOT</b>
جدول ۷-۳	نتایج آزمون تعیین محتوای کپسول آویشن شیرازی <b>ERROR! BOOKMARK NOT</b>
جدول ۸-۳	مشخصات دموگرافیک افراد شرکت‌کننده در کارآزمایی بالینی در دو گروه مداخله (کپسول آویشن شیرازی) و کنترل (دارونما) ..... <b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>



جدول ۳-۹- مقایسه میانگین متغیر MMSE دو گروه مداخله (کپسول آویشن شیرازی) و کنترل

(دارونما) در زمان‌های مختلف ..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول ۳-۱۰- مقایسه میانگین متغیر CDR دو گروه مداخله (کپسول آویشن شیرازی) و کنترل

(دارونما) در زمان‌های مختلف ..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول ۳-۱۱- بررسی توصیفی میانگین و انحراف معیار متغیر MMSE در زمان‌های مختلف در

گروه‌های مداخله (کپسول آویشن شیرازی) و کنترل (دارونما) **ERROR! BOOKMARK NOT**

**DEFINED.**

جدول ۳-۱۲- مقایسه متغیر MMSE در زمان‌های مختلف در گروه‌های مداخله (کپسول آویشن

شیرازی) و کنترل (دارونما) ..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول ۳-۱۳- مقایسه متغیر MMSE بین گروه مداخله (کپسول آویشن شیرازی) و کنترل (دارونما)

در زمان‌های مختلف ..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول ۳-۱۴- بررسی توصیفی میانگین و انحراف معیار متغیر CDR در زمان‌های مختلف در

گروه‌های مداخله (کپسول آویشن شیرازی) و کنترل (دارونما) **ERROR! BOOKMARK NOT**

**DEFINED.**

جدول ۳-۱۵- مقایسه متغیر CDR در زمان‌های مختلف در گروه‌های مداخله (کپسول آویشن

شیرازی) و کنترل (دارونما) ..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

جدول ۳-۱۶- مقایسه متغیر CDR بین گروه مداخله و کنترل در زمان‌های مختلف **ERROR!**

**BOOKMARK NOT DEFINED.**

## فهرست شکل‌ها

صفحه

عنوان

شکل ۱-۲- اندام هوایی خشک شده گیاه..... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

شکل ۲-۲- دیاگرام شرکت‌کنندگان در مطالعه ... **ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.**

دانشکده داروسازی کرمان  
PharmD Thesis

## فهرست نمودارها

صفحه

عنوان

نمودار ۱-۳- منحنی استاندارد عصاره آویشن شیرازی در طول موج ۲۸۵ نانومتر ماکزیمم جذب

**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.** .....(Mean±SD; n=۳)

نمودار ۲-۳- درصد انحلال پذیری کپسول آویشن شیرازی در مقابل زمان (Mean±SD; n=۳)

**ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.** .....

**ERROR!** نمودار ۳-۳- میانگین نمرات آزمون MMSE در ماههای صفر تا دو مداخله

**BOOKMARK NOT DEFINED.**

**ERROR!** نمودار ۴-۳- میانگین نمرات آزمون CDR در ماههای صفر تا دو مداخله

**BOOKMARK NOT DEFINED.**

## خلاصه فارسی

**مقدمه:** بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل در اواخر میانسالی و پیری است که با کاهش پیشرونده حافظه و اختلال شناختی و تغییرات رفتاری و شخصیتی شناخته می‌شود. گیاه آویشن شیرازی (*Zataria multiflora* Boiss.) دارای اثر ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان بوده و در مطالعات روی مدل Rat بیماری آلزایمر باعث بهبود اختلال شناختی (حافظه و یادگیری) حاصل از آمیلوئید  $\beta$  و فلز سرب شده است. این گیاه در مطالعات برون تنی و درون تنی اثر مهارکننده آنزیم کولین‌استراز نشان داده است. هدف از انجام این مطالعه، تهیه فرمولاسیون کپسول گیاه، بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و بررسی بالینی اثر آن در درمان دمانس نوع آلزایمر خفیف تا متوسط در مقایسه با دارونماست.

**روش‌ها:** برگ‌های خشک شده آویشن شیرازی از یک عطاری محلی معتبر تهیه و پس از تمیز و آسیاب کردن، با روش ماسراسیون با اتانول ۸۰٪/عصاره‌گیری گردید. به منظور بررسی اثر بالینی گیاه، کپسول ۶۰۰ میلی گرمی آویشن شیرازی فرموله و بعد از کنترل‌های فیزیکوشیمیایی در بیماران با آلزایمر خفیف تا متوسط، در مقایسه با دارونما توسط آزمون MMSE و CDR مورد ارزیابی قرار گرفت (۳ کپسول روزانه به مدت ۲ ماه).

**یافته‌ها:** درصد عصاره‌گیری آویشن شیرازی ۳۱/۸٪/وزنی/وزنی بوده و آزمایش‌های پایداری و تعیین مقدار کپسول‌های فرموله شده آویشن شیرازی، پایداری مناسب این کپسول را در شرایط زمانی و دمایی مناسب تأیید کرد. نتایج حاصل از آنالیز آماری نشان داد مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان

در کارآزمایی از نظر سن، سطح تحصیلات و شغل در دو گروه دارو و دارونما اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهند ( $p < 0/05$ )، اما از نظر جنسیت اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده می‌شود ( $p < 0/05$ ). بعد از ۸ هفته، میانگین نمره MMSE در گروه مداخله به صورت معنی‌دار در ماه اول و دوم بعد از مداخله در مقایسه با گروه کنترل- در همان زمان- افزایش یافته است ( $p < 0/05$ ) و میانگین نمره CDR در گروه مداخله به صورت معنی‌دار در ماه اول و دوم بعد از مداخله در مقایسه با گروه کنترل- در همان زمان- کاهش پیدا کرده است ( $p < 0/05$ ).  
**نتیجه‌گیری:** در مجموع با توجه به نتایج آزمون‌های MMSE و CDR می‌توان نتیجه گرفت که گیاه آویشن شیرازی در کاهش علائم آلزایمر مؤثر بوده و می‌تواند با بررسی‌های بیشتر به عنوان یک داروی کمکی مورد استفاده قرار گیرد.

**کلمات کلیدی:** آلزایمر، آویشن شیرازی، MMSE، CDR.

## Abstract

**Introduction:** Alzheimer's disease is the most common cause of dementia in late midlife and old age characterized by progressive memory deficits, cognitive impairment, personality and behavioral changes. Avishan-e-Shirazi has anti-inflammatory and antioxidant properties and in studies of Rat model of AD, it has ameliorated Amyloid  $\beta$ -induced cognitive (memory and learning) deficits. This plant has shown anti-cholinesterase activity in both *in vivo* and *in vitro* studies. The aim of this study was to formulate capsules of the dried hydro alcoholic extract of the plant, its physicochemical examination and clinical evaluation in mild to moderate Alzheimer's disease, compared with placebo.

**Methods:** Dried leaves of Avishan-e-Shirazi were obtained from a reliable local market, passed through a sieve after cleaning and milling then extracted by maceration method with ethanol 80%. The extract was formulated as a capsule to evaluate the clinical efficacy of the drug, 600 mg capsule of Avishan-e-Shirazi was formulated and after physicochemical examinations in patients with mild to moderate Alzheimer's disease, compared to placebo was evaluated by MMSE and CDR tests (three capsules daily for 2 months).

**Results:** The percentage of ZM extraction was 31.8% w/w. Stability and assay tests on formulated capsules, confirmed the acceptable stability of this formulation in appropriate time and temperature, except for gender ( $p < 0.05$ ), there was no significant difference in demographic characteristics such as age, level of education and career in the intervention and placebo groups ( $p > 0.05$ ) after 8 weeks of intervention, the average of MMSE score in the intervention group at 1 and 2 months of intervention was significantly increased compared with the control group at the same time and CDR score in the intervention group significantly decreased compared to control group at 1 and 2 months of intervention at the same time.

**Conclusion:** Based on the results of MMSE and CDR tests, it can be concluded that *Zataria multiflora* Boiss. is effective in reducing Alzheimer's symptoms and can be used as an adjunct to further studies.

**Keywords:** Alzheimer, Shirazi Thyme, MMSE, CDR.

## منابع

- [1] Katzman R. The prevalence and malignancy of Alzheimer's disease: a major killer. **Arch Neurol** 1976; 33:217-8.
- [2] Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, *et al.* Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. **JAMA Ophthalmology** 1989;262:2551-6.
- [3] Corbo CP, Alonso AdC. Therapeutic targets in Alzheimer's disease and related tauopathies. **Prog Mol Biol Transl Sci** 2011; 47-83.
- [4] Majlessi N, Choopani S, Kamalinejad M, Azizi Z. Amelioration of amyloid  $\beta$ -Induced cognitive deficits by *Zataria multiflora* Boiss. Essential oil in a rat model of Alzheimer's disease. **CNS Neurosci Ther** 2012;18:295-301.
- [5] Mozaffarian V. **Trees and Shrubs of Iran**. Tehran: Farhang Moaser, 2005; 328.
- [6] Taheri F, Sepehri G, Sheibani V, Sharififar F. Amelioration of prenatal lead-induced learning and memory impairments by methanolic extract of *Zataria multiflora* in male rats. **Basic Clin Neurosci** 2019; 10:175.
- [7] Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. **Dialogues Clin Neurosci** 2009; 11:110-115.
- [8] Lombardo S, Maskos U. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. **Neuropharmacology** 2015; 96:255-62.
- [9] Ziegler-Graham K, Brookmeyer R, Johnson E, Arrighi HM. Worldwide variation in the doubling time of Alzheimer's disease incidence rates. **Alzheimers Dement** 2008;4:316-23.
- [10] Christensen DD, Lin P. Practical treatment strategies for patients with Alzheimer's disease. **J Fam Pract** 2007;56: 17-25.
- [11] Law A, Gauthier S, Quirion R. Say NO to Alzheimer's disease: the putative links between nitric oxide and dementia of the Alzheimer's type. **Brain Res Rev** 2001; 35: 73-96.
- [12] Rodrigue KM, Kennedy KM, Park DC. Beta-amyloid deposition and the aging brain. **Neuropsychol Rev** 2009; 19:436-450.
- [13] Bharadwaj PR, Dubey AK, Masters CL, Martins RN, Macreadie IG. A $\beta$  aggregation and possible implications in Alzheimer's disease pathogenesis. **J Cell Mol Med** 2009; 13:412-21.
- [14] Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, *et al.* Inflammation and Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging** 2000; 21:383-421.
- [15] Moreira PI, Duarte AI, Santos MS, Rego AC, Oliveira CR. An integrative view of the role of oxidative stress, mitochondria and insulin in Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis** 2009; 16:741-71.

- [16] Gholami k, Mojtahedzade M. **Comprehensive textbook of therapeutics**. 2<sup>nd</sup> ed. Iran: Abadisteb, 2018; 211-236.
- [17] Bassil N, Grossberg GT. Novel regimens and delivery systems in the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. **CNS drugs** 2009; 23:293-307.
- [18] Neugroschl J, Sano M. An update on treatment and prevention strategies for Alzheimer's disease. **Curr Neurol Neurosci Rep** 2009; 9: 368-376.
- [19] Lleo A, Greenberg S, Growdon J. Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. **Annu Rev Med** 2006; 57:513-33.
- [20] Mimica N, Presečki P. Side effects of approved antidementives. **Psychiatr Danub** 2009; 21:108-13.
- [21] Farlow MR, Miller ML, Pejovic V. Treatment options in Alzheimer's disease: maximizing benefit, managing expectations. **Dement Geriatr Cogn Disord** 2008; 25:408-22.
- [22] Steele M, Stuchbury G, Münch G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. **Exp Gerontol** 2007; 42:28-36.
- [23] May BH, Lit M, Xue CC, Yang AW, Zhang AL, Owens MD, *et al.* **Phytotherapy Research: An international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives**. New York: Wiley, Bognor Regis. 2009; 23: 447-459.
- [24] Anekonda TS, Reddy PH. Can herbs provide a new generation of drugs for treating Alzheimer's disease? **Brain Res Rev** 2005; 50:361-76.
- [25] Kim J, Lee HJ, Lee KW. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. **J Neurochem** 2010; 112:1415-30.
- [26] Ali MS, Saleem M, Ali Z, Ahmad VU. Chemistry of *Zataria multiflora* (lamiaceae). **Phytochemistry** 2000; 55:933-6.
- [27] Simbar M, Azarbad Z, Mojab F, Majd HA. A comparative study of the therapeutic effects of the *Zataria multiflora* vaginal cream and metronidazole vaginal gel on bacterial vaginosis. **Phytomedicine** 2008;15:1025-31.
- [28] Amin G. **The most common traditional medicinal plants in Iran**. Tehran: University of Medical Sciences Publications 2004; 11-42.
- [29] Sajed H, Sahebkar A, Iranshahi M. *Zataria multiflora* Boiss. (Shirazi thyme) an ancient condiment with modern pharmaceutical uses. **J Ethnopharmacol** 2013; 145:686-98.
- [30] Hosseinzadeh H, Ramezani M, Salmani GA. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Zataria multiflora* Boiss extracts in mice and rats. **J Ethnopharmacol** 2000; 73:379-85.



[31] Sharififar F, Moshafi M, Mansouri S, Khodashenas M, Khoshnoodi M. *In vitro* evaluation of antibacterial and antioxidant activities of the essential oil and methanol extract of endemic *Zataria multiflora* Boiss. **Food control** 2007;18:800-5.

[32] Saleem M, Nazli R, Afza N, Sami A, Shaiq Ali M. Biological significance of essential oil of *Zataria multiflora* Boiss. **Nat Prod Res** 2004; 18:493-7.

[33] Jukic M, Politeo O, Maksimovic M, Milos M, Milos M. *In vitro* acetylcholinesterase inhibitory properties of thymol, carvacrol and their derivatives thymoquinone and thymohydroquinone. **Phytother Res** 2007; 21:259-61.

[34] Jaffary F, Ghannadi A, Siahpoush A. Antiinflammatory activity of *Zataria multiflora* Boiss.

**J Res Med Sci** 2000; 11-20.

[35] Mandegary A, Sharififar F, Abdar M. Anticonvulsant effect of the essential oil and methanolic extracts of *Zataria multiflora* Boiss. **Cent Nerv Syst Agents Med Chem** 2013; ۱۳:۹۳-۷.

[36] Sharififar F, Mirtajadini M, Azampour MJ, Zamani E. Essential oil and methanolic extract of *Zataria multiflora* Boiss with anticholinesterase effect. **Pak J Biol Sci** 2012; 15:49.

[37] Saedi Dezaki E, Mahmoudvand H, Sharififar F, Fallahi S, Monzote L, Ezatkah F. Chemical composition along with anti-leishmanial and cytotoxic activity of *Zataria multiflora*. **Pharm Biol** 2016; 4:752-758.

[38] Ahmadipour A, Sharififar F, Pournamdari M, Bamkan AM, Hosseini A, Afrapoli FM, *et al*. Hepatoprotective effect of *Zataria Multiflora* Boiss against malathion-induced oxidative stress in male rats. **Orient Pharm Exp Med** 2016;16:287-93.

[39] Noudeh GD. Antimutagenic activity of major fractions of *Zataria multiflora* Boiss by Ames method. **Asian J Pharm** 2015; 9:195-9.

[40] Gupta G, Gupta NL. Constituents of *Zataria multiflora*. **Phytochemistry** 1972; 11-14.

[۴۱] سیدیان م، فلاح م، نوروزیان م، نجات س، دلاور ع، قاسم‌زاده ح. تهیه و تعیین اعتبار نسخه

فارسی آزمون کوتاه وضعیت ذهنی. مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

۱۳۸۶؛ ۴: ۴۱۴-۴۰۸.

[42] Sadeghi N, Noroozian M, Khalaji H, Mokhtari P. Validity and reliability of clinical dementia rating scale among the elderly in Iran. **Zahedan J Res Med Sci** 2012;14:47-5۰.

[43] Bhattacharjee R, Choudhry A. Role of Ginseng in therapeutic management of Alzheimer's Disease. **Neuroscience** 2019; 1:1-3.

- [44] Zhang Z, Wang X, Chen Q, Shu L, Wang J, Shan G. Clinical efficacy and safety of huperzine alpha in treatment of mild to moderate Alzheimer's disease, a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. **Chin Med J** 2002; 82:941-4.
- [45] Shi J, Ni J, Lu T, Zhang X, Wei M, Li T, *et al.* Adding Chinese herbal medicine to conventional therapy brings cognitive benefits to patients with Alzheimer's disease: a retrospective analysis. **BMC Complement Altern Med** 2017;17:533.
- [46] Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi A, Khani M. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. **J Clin Pharm Ther** 2003;28:53-9.
- [47] Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian M, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S, *et al.* Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. **J Clin Pharm Ther** 2010; 35:581-8.
- [48] Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. **Int J Biochem Cell Biol** 2005; 7: 289-305.
- [49] Osuntokun B, Adeuja A, Schoenberg B, Bademosi O. 22. Talesa VN. *et al.* Neurological disorders in Nigerian Africans: A community-based study. **Acta Neurol Scand** 1987; 75: 12-13.
- [50] Nakhai LA, Mohammadirad A, Yasa N, Minaie B, Nikfar S, Ghazanfari G, *et al.* Benefits of *Zataria multiflora* Boiss in experimental model of mouse inflammatory bowel disease. **Evid Based Complementary Altern Med** 2007;4:43-50.
- [51] Saei-Dehkordi SS, Tajik H, Moradi M, Khalighi-Sigaroodi F. Chemical composition of essential oils in *Zataria multiflora* Boiss. from different parts of Iran and their radical scavenging and antimicrobial activity. **Food Chem Toxicol** 2010; 48:1562-7.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم کوثر سرگزی مقدم دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره ۱۱۸۲

تحت عنوان:

فرمولاسیون، بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و اثرات بالینی کپول عصاره هیدروالکلی استاندارد اندام هوایی آلودن شیرازی

(*Zataria multiflora*) در درمان آریتمی خفیف تا متوسط، یک مطالعه تصادفی دوسویه کور شاهد دار

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر فریبا شریفی فر      دکتر مهدی انصاری      دکتر هاله تاج الدینی

دکتر هدی کمالی      دکتر تانیا دهش

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر میترا مهربانی      ۲- دکتر فاطمه دباغ زاده

در تاریخ ۹۹/۰۵/۱۴ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹/۰۸ .....  
(با حروف) نوزده و هشتاد و نه به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری  
رئیس اداره پایان نامه

دکتر ناصر امیرحیدری  
رئیس دانشکده

محمدرضا نخعی  
کارشناس اداره پایان نامه  
۹۹/۰۵/۱۴

دکتر میترا مهربانی  
معاون پژوهشی دانشکده